MORPHOLOGISCHE BEFUNDE BEI EXPERIMENTELLER HYDRONEPHROSE UND WIEDERHERSTELLUNG DES HARNABFLUSSES

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Wolfram Tietze

Saarbrücken

1972

Aus dem Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes

Direktor: Prof. Dr. med. G. Dhom

MORPHOLOGISCHE BEFUNDE BEI EXPERIMENTELLER HYDRONEPHROSE UND WIEDERHERSTELLUNG DES HARNABFLUSSES

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Wolfram Tietze

geb. am 14. 10. 1939 in Breslau

Dekan: Professor Dr. med. H. KULENKAMPFF

Referent: Professor Dr. med. G. DHOM

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 28. 6. 1972 abgelegt.

Seit der Erstbeschreibung einer Hydronephrose durch SAYER (1841) wurden vielfältig Hydronephrosen geschildert, experimentell nachvollzogen und untersucht (ROKYTANSKY 1842, ASCHOFF 1898, ALBARRAN 1903, PONFICK 1910, BEER 1912, SCOTT 1912, KEITH und SNOWDEN 1915, KEITH und PULFORD 1917 usw.). MORRIS (1901), ADAMI und NICHLIS (1904) beschrieben die Atrophie und den funktionellen Ausfall einer gestauten Niere. Als erste umfassende tierexperimentelle Untersuchung einer hydronephrotischen Niere wurden chirurgische Ureterligaturen am Kaninchen von PONFICK (1910) durchgeführt. Er zeichnet ein genaues histologisches Bild von der Ausweitung des Nierenbeckens und der Atrophie des Nierenparenchyms.

In zahllosen Arbeiten werden weiterhin die Entwicklungsstadien in den einzelnen Abschnitten der Niere beschrieben (BERBLINGER 1924, EDERLEN 1904, HINMAN 1919, KAIRIS 1926, KITANI 1925, JACKSY 1935), wie die sackartige Erweiterung des Nierenbeckens, die Abflachung und gelegentliche Nekrose der Papillenspitze, die Dilatation des Lumens der Tubuli, die Entdifferenzierung und Atrophie des Kanälchenepithels, der Ausfall der Bürstensäume, die fibröse Verbreiterung des Interstitiums, die vermehrte Füllung der Lymphgefäße, sowie die Parenchym- und Gefäßreduktion.

Bisher haben sich jedoch nur wenige Autoren mit der Frage der Regenerationsfähigkeit hydronephrotischer Nieren beschäftigt, insbesondere nach Lösung des Harnstaues und nach Wiederherstellung der Abflußmöglichkeiten.

Wir wollen in der vorliegenden Arbeit diese Frage durch Untersuchungen an der Ratte aufgreifen mit dem Ziel, die Regeneration in der gestauten Niere und nach Lösung des Staues zu verfolgen.

Material:

Die Versuche wurden an 150 Tieren (Vorversuche mit eingeschlossen), ca. 200 g bis 350 g schweren und etwa 10 bis 12 Wochen alten männlichen FW-49 Biberach-Ratten durchgeführt. Die Ratten wurden mit Altromin-Standardfutter und Wasser ad libidum ernährt bei etwa 24 Grad Celsius.

Operation:

Nach Äther-Narkose mit Braun-Äther pro narcosi DAB-6 eröffneten wir abdominal, unterbanden den linken Ureter etwa 1,5 cm distal vom unteren Nierenpol mit einfachem Garn und setzten eine Muskel- und Hautnaht. Um tages-

zeitliche Rhythmen auszuschließen, nahmen wir die Operationen an sich entsprechenden Tageszeiten vor. Methodische Schwierigkeiten entstanden bei der Lösung des Staues. Zuerst legten wir unterschiedlich große, dicke gerade Katheter (P_2 bis P_1) von 1 cm bis 3 cm Länge in den gestauten Ureter proximal der Ligatur ein mit Abfluß in die Peritonealhöhle. Die Größe der Katheteröffnung wurde variiert, indem wir einmal durch einen Schrägschnitt am Ende und ein anderes Mal durch zusätzliche Löcher im Katheter den Abfluß des Urins zu erleichtern versuchten. Meistens waren bereits nach 24 Stunden die Katheter durch Granulationsgewebe verschlossen. Nur bei zwei Tieren, bei denen wir nach einer 21 Tage liegenden Unterbindung den Katheter 10 Tage liegen hatten, fanden wir einen freien Abfluß in die Bauchhöhle und völlig entstaute Nieren, die sich auf die Größe der Gegennieren zurückgebildet hatten. Schließlich führte ein P_1-dünner, ca. 10 cm langer Katheter, dessen distale Öffnung bei U-förmigem Verlauf bis in die Höhe der Gegenniere gelegt war, zum Erfolg. Die Öffnung blieb unverschlossen, eine geringe Urinmenge fand sich in der Bauchhöhle, und keinerlei Verklebungen wurden beobachtet. Bei allen weiteren, in gleicher Weise durchgeführten Versuchen waren die Katheter offen und die Nieren nicht mehr gestaut. Die Ratten wurden nach verschiedenen Zeitabständen mit Diäthyl-Äther getötet, und zwar

a) bei der ersten Versuchsanordnung

6 Stunden bis 48 Tage nach Harnleiterunterbindung,

b) bei der zweiten Versuchsanordnung

nach einer Ureterligatur von einem Tag bis 24 Tagen und einer darauffolgenden Rekanalisation von einem Tag bis 10 Tagen.

Die entnommenen dekapsulierten Nieren wogen wir nach Abfließen des gestauten Harns auf einer Mettler, Spoerhase AG, Giessen - Waage; anschließend wurden sie in Bouin fixiert und in Paraffin eingeblockt. Färbung nach HE, Pearse und van Gieson.

Methode der Mitoseauszählungen:

In Anlehnung an KLINGE (1964) beschränkten wir uns auf eine summarische Mitosezählung pro Querschnitt einer Rattenniere. Vergleichend wurde jeweils die gestaute und die ungestaute Niere eines Tieres ausgezählt, Dabei legten wir den Schnitt stets in Höhe der Papille, so daß vergleichbare Regionen zur Auszählung kamen. Bei einer 500-fachen Vergrößerung (Leitz-Wethlar) erhielten wir etwa 350 bis 600 Gesichtsfelder pro Querschnitt. Die Telophase ließen wir unberücksichtigt.

Ergebnisse:

Das Nierengewicht

Das Leergewicht der gestauten Niere, die im Vergleich zur ungestauten Gegenniere ständig an Größe gewinnt, steigt bis zum 12. Tage, danach fällt das Gewicht stark ab. Die relativ größte Gewichtsdifferenz zwischen hydronephrotischer und ungestauter Niere besteht bei unseren Versuchen am 6. Tage mit 56,8 % Gewichtssteigerung. Im weiteren Verlauf kreuzt die fallende Gewichtskurve der atrophierenden Niere die nach einem anfänglichen Absinken ständig ansteigende Gewichtskurve der ungestauten Gegenniere.

Abb. 1 zeigt die Mittel-Maximum- und Minimumwerte unserer 33 Nierenpaare. Auf jedem Zeitpunkt liegen 3 Paare.

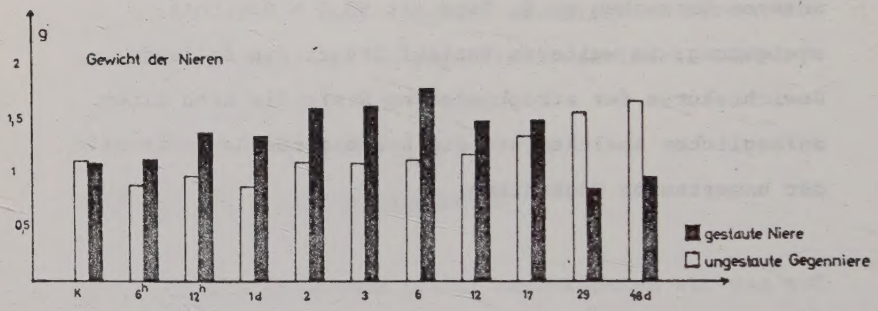

Abb. 1: Nierengewichte bei der Ratte nach einseitiger Harnleiterunterbindung.

Makroskopischer Befund

Die gestaute Niere ist nach wenigen Tagen gegenüber der ungestauten Niere deutlich vergrößert, heller und teilweise wassersackartig mit Einschnürungen versehen. Nach 6 Tagen ist die gestaute Niere deutlich heller und geringgradig vergrößert gegenüber der ungestauten Gegenniere. Nach 21 Tagen ist die gesamte Niere etwa doppelt so groß und sichtbar blasser als die ungestaute Niere, die Einschnürungen der Kapsel treten deutlich hervor. Nach einem Schnitt quer zur Längsachse der Niere findet man bereits nach zwei Tagen an der gestauten Niere eine imponierende Erweiterung des Nierenbeckens mit einer Abflachung der Papille. (Abb. 2)

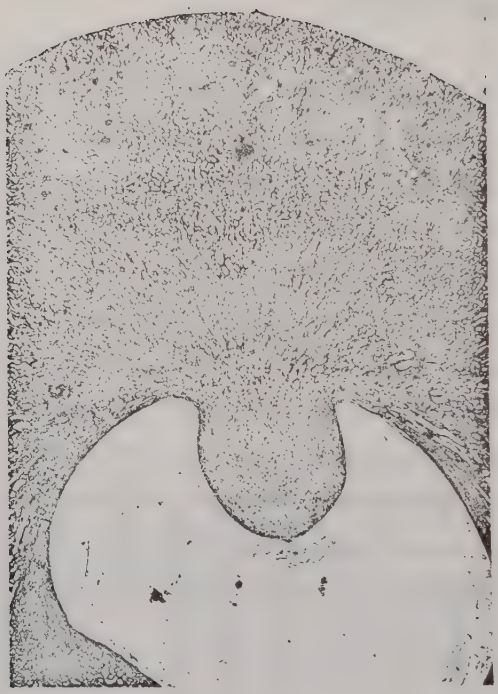

Abb. 2: Rattenniere, 6 Tage nach Harnleiterunterbindung. Ausdehnung der Fornices. Papillenspitzennekrose, Tubulusdilatation in der äußeren Markzone und in der Rinde. Pearse, 15-fach.

Mikroskopische Befunde bei Harnleiterunterbindung

1. 6 Stunden:

Geringfügige Erweiterung des Nierenbeckens mit Ausweitung der Fornices. Das Papillenepithel ist intakt. Ödem im perihilären Fettgewebe. Die innere Markzone zeigt keine auffälligen Veränderungen. In der äußeren Markzone trifft man erweiterte Kanälchen mit etwas abgeflachtem Epithel. Auch die Mittelstücke sind dilatiert. Eine solche Dilatation sieht man auch im distalen Konvolut, während die Hauptstücke noch wenig deutlich erweitert erscheinen. An den Hauptstücken sind die Bürstensäume erhalten. Man kann jedoch einen feinkörnigen Zelldetritus in der Lichtung sehen (Artefact?). In einzelnen Nephronen sieht man feine Vacuolen im Cytoplasma der Hauptstücke. Gelegentlich treten auch feine PAS-positive Flüssigkeitsansammlungen in den Tubuli hervor. Gelegentlich kann man weite Lymphbahnen sehen, während an Venen und Arterien kein sicherer Befund zu erheben ist.

2. 12 Stunden links:

Im wesentlichen ist der Befund der gleiche geblieben. Das Papillenepithel ist intakt, das Nierenbecken ist etwas weiter geworden. Im perihilären Fettgewebe sieht man weite plasmagefüllte Venen, in denen ein feines Fibrinnetz ausgefallen ist. Das umgebende Bindegewebe ist von einer PAS-positiven Flüssigkeit stark durchtränkt. Die Sammelröhren in der Papillenspitze sind noch mit einem erhaltenen Epithel ausgestattet, doch sind die Epithelien teilweise abgelöst. Gelegentlich kann man PAS-positives Material in der Lichtung der Sammelröhren finden. Die Dilatation der Henle'schen Schleifenteile und der Mittelstücke hat noch etwas zugenommen. Dabei sind die Kanälchen leer. Auch die Hauptstücke sind jetzt in der Rinde deutlich erweitert. Sie enthalten vielfach einen im Pearse-Präparat feinen orange-gefärbten Inhalt, die Bürstensäume sind stehen geblieben. Das Epithel erscheint insgesamt abgeflacht. Es gibt jedoch einzelne Nephronen, die an dieser Dilatation nicht oder nur kaum Anteil haben. Die Bowman'schen Kapselräume können gering erweitert sein, teilweise erscheint das Epithel der Bowman'schen Kapsel vergrößert. Die hilusnahen Rindenanteile zeigen einen gleichartigen Befund, eine stärkere Schädigung ist hier noch nicht erkennbar.

3. 24 Stunden links:

Die Papillenspitze ist noch intakt. Das Bild an den Sammelröhren hat sich nicht wesentlich verändert, von einer geringen Dilatation abgesehen. Die Erweiterung der Henle'schen Schleifenteile und Mittelstücke ist nicht deutlicher geworden. Die Dilatation der Hauptstücke ist nach wie vor ausgeprägt, das Epithel erscheint dabei abgeflacht, die Bürstensäume sind noch erhalten. Gelegentlich hat die Vacuolisierung in einzelnen Nephronen zugenommen. Dazwischen gibt es Nephronen, die unverändert erscheinen und auch keine Dilatation erkennen lassen. Im parahilären Fettgewebe trifft man weite Venen mit Entmischung von Plasma und Blutkörperchen und z. T. mit feinen Fibrinnetzen. Eine solche Vene ist eröffnet, und von hier aus besteht eine Mischung von Blutplasma und PAS-positiver Flüssigkeit im Hilusfettgewebe. Die Lymphgefäße können stark erweitert sein. Das adventitielle Bindegewebe der Arterien erscheint aufgelockert, im übrigen sind keine eindeutigen Wandveränderungen nachzuweisen. Auch die Glomerula lassen keine Veränderungen erkennen. (Abb. 3)

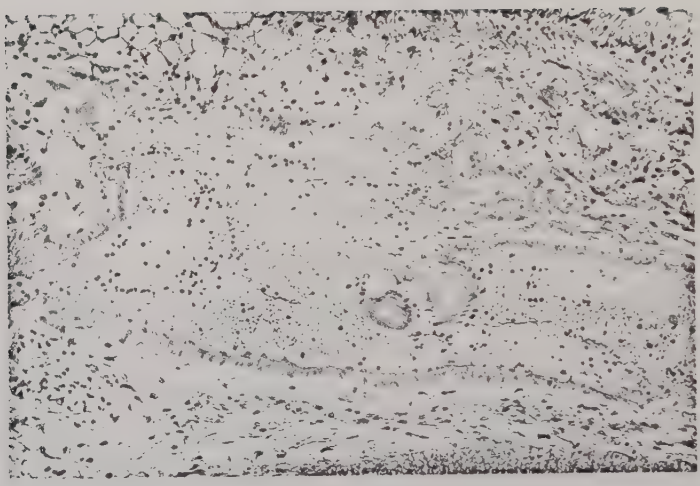

Abb. 3: Nierenhilus der Ratte, 24 Std. nach Harnleiterunterbindung. Interstitiell venöser Reflux mit Ruptur der Venenwand. Pearse, 150-fach.

4. 48 Stunden links:

Das Papillenepithel ist auch hier noch intakt, ein zelliger Detritus kann in einzelnen erweiterten Sammelröhrchen liegen. Kompakte hyaline Cylinder werden dagegen hier nicht gesehen, auch nicht in den oberen Abschnitten des Nephrons. Nur wenige PAS-positive Cylinder lassen sich in der äußeren Markzone in einzelnen Henle'schen Schleifenteilen erkennen. Im wesentlichen erscheinen die Kanälchen jedoch leer. Besonders deutlich erscheint das distale Konvolut erweitert und mit einem abgeflachten Epithel ausgestattet. Hier und in den Hauptstücken kann man jetzt zahlreiche Mitosen erkennen. Die erweiterten Hauptstücke haben nach wie vor ihren Bürstensaumbesatz behalten, das Zellbild hat sich hier insgesamt nicht eindeutig gewandelt. Dies steht in einem auffälligen Gegensatz zu der mächtigen Zellneubildung, die jetzt eingesetzt hat. Man findet keine Bilder, die einen entsprechenden Zelluntergang annehmen ließen. Die Venen sind weit und kräftig mit Blut gefüllt; an den Arterien ist kein sicherer Befund zu erheben. Auch die Glomerula zeigen entfaltete Kapillarschlingen, die mit Blut gefüllt sind. Ein krankhafter Befund ist hier nicht zu erheben. Auch fällt keine besondere Erweiterung der Bowman'schen Kapseln auf. (Abb. 4)

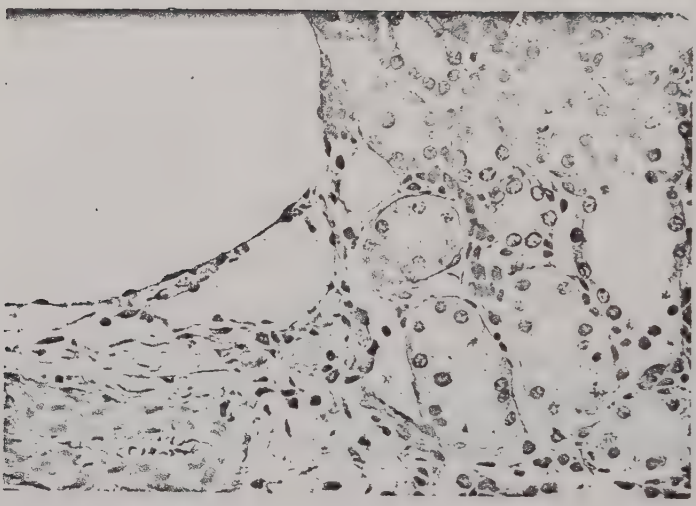

Abb. 4: Rattenniere, 2 Tage nach Harnleiterunterbindung. Erweiterte Lymphgefäße neben einer plasmagefüllten Venole. Pearse, 375-fach.

5. 3 Tage Harnleiterunterbindung links:

Im Bereich der Papillenspitze sieht man jetzt eine beginnende Nekrose mit Verlust des Epithels der distalen Sammelröhren, die nur noch als leere Cylinder ohne Epithelauskleidung imponieren. Das Gitterfasergerüst ist dagegen stehen geblieben. In den leeren Cylindern können untergegangene Zellen oder Zelldetritus liegen. Das bedeckende Papillenepithel kann darüber noch intakt sein. Im übrigen sieht man in der Papille keine kompakten Cylinder. Eine sehr starke Dilatation ist jetzt in der äußeren Markzone erkennbar, die die Mittelstücke betrifft. Auch das distale Konvolut hat daran Anteil, während die Erweiterung an den Hauptstücken nicht mehr fortgeschritten ist. Dagegen haben viele Hauptstücke jetzt ihren Bürstensaumbesatz verloren, das abgeflachte Epithel ist weniger intensiv mit Orange-G färbbar, sondern erscheint abgeflacht. Die Veränderungen sind ausgesprochen streifenförmig entwickelt, da es noch zahlreiche Nephrone mit regelhaft erhaltenen Hauptstücken gibt. Die Venen sind prall gefüllt, und auch die Lymphgefäße erscheinen deutlich erweitert. Das Interstitium ist im übrigen unauffällig. Ein interstitielles Ödem ist am paraffineingebetteten Material mit Sicherheit nicht abgrenzbar. Reichliche Flüssigkeitsansammlungen sieht man im perihilären Bindegewebe und Fettgewebe. Das Nierenbecken ist stark erweitert und die Fornices sind aufgebogen.

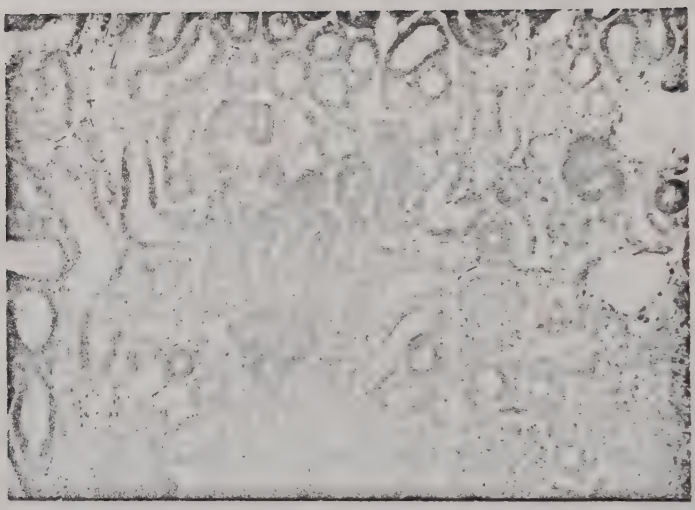

Abb. 5: Rattenniere, 4 Tage nach Harnleiterunterbindung. Evansblue intravös. Tubuläre Rückresorption des Farbstoffes in einem Nephron. Gefrierschnitt, 150-fach.

6. 6 Tage Harnleiterunterbindung links:

Die Papillenspitzennekrose ist jetzt ganz ausgeprägt. Die distalen Teile der Sammelröhren enthalten einen amorphen Zelldetritus und haben ihre Epithelauskleidung verloren. Das bedeckende Epithel der Papille kann darüber immer noch intakt sein, zeigt sogar Proliferationen mit Mitosen und Vermehrung der Epithelschicht, teilweise auch findet man intracytoplasmatische Tropfen. Eine leukocytäre Demarkation der Nekrose fehlt. Die proximalen Sammelröhrenabschnitte sind deutlich erweitert und mit abgeflachtem Epithel ausgestattet, die Lichtung ist jedoch leer. Eine zunehmende Erweiterung haben jetzt die Mittelstücke erfahren, die in der äußeren Markzone und in den tieferen Rindenschichten besonders ausgeprägt ist. Auch die Umgestaltung der Hauptstücke hat zugenommen. Die dilatierten Kanälchen haben vielfach ihren Bürstensaumbesatz verloren, das abgeflachte Epithel erscheint weniger differenziert und ist blaß. Die Kerne liegen etwas unregelmäßig und haben ein variables Muster. Man sieht nach wie vor vielfach Mitosen. Zeichen eines erhöhten Kernzerfalls sind dagegen nicht zu sehen. Die entdifferenzierten Kanälchen können auch zahlreiche große Vacuolen enthalten. Am Gefäßapparat hat sich kein neuer Befund ergeben. An der hilusnahen Rinde sind die Befunde ähnlich wie in den übrigen Abschnitten.

7. 12 Tage Harnleiterunterbindung links:

Das Nierenbecken ist jetzt massiv sackartig erweitert. An der Papillenspitze sieht man immer noch eine Nekrose, die jetzt z. T. leukocytär durchsetzt ist. Das bedeckende Epithel ist noch stärker proliferiert, wobei es zur Entwicklung einer Plattenepithelmetaplasie gekommen ist. Die Papille ist insgesamt deutlich verstrichen, die Sammelröhren sind stark erweitert. Auch die Mittelstücke sind jetzt fast cystisch umgewandelt und mit flachem Epithel ausgekleidet. Dabei erscheint das gesamte Kanälchensystem leer. Cylinderbildungen spielen bei der Dilatation der Kanälchen zweifellos keine Rolle, Das Rindenband erscheint jetzt bereits stark verschmälert, wobei die Atrophie der Hauptstücke offenbar eine deutliche Rolle spielt. Die Entdifferenzierung des Kanälchenepithels hat hier weitere Fortschritte gemacht. Die entdifferenzierten Kanälchen erscheinen ganz eng oder sie sind nur geringfügig erweitert. Das Cytoplasma ist kaum mit Orange-G färbbar, die Kerne liegen dicht aneinander. Bürstensäume sind hier nicht mehr darstellbar. Das Interstitium hat hier an Breite zugenommen und erscheint fibrös, eine spärliche Rundzelldurchsetzung kommt dabei vor. Zwischen diesen atrophischen Kanälchen gibt es jedoch immer noch intakte Nephronen mit deutlich erhaltenem Bürstensaum, weiter Lichtung und Orange-G positivem feinkörnigem

Cytoplasmainhalt. An den Glomerula ist nach wie vor kein auffälliger Befund zu erheben. Besonders weit fortgeschritten ist die Atrophie jetzt in den hilusnahen Rindengebietn. Hier sind kaum noch intakte proximale Tubuli zu sehen. Die Venen sind stark erweitert. In den Arterienwänden kann man teilweise Ansammlungen von PAS-positivem Material sehen, das in der Media liegt. An der Elastica interna sind keine sicheren Veränderungen zu sehen, ebenso nicht an der Intima. (Abb. 6)

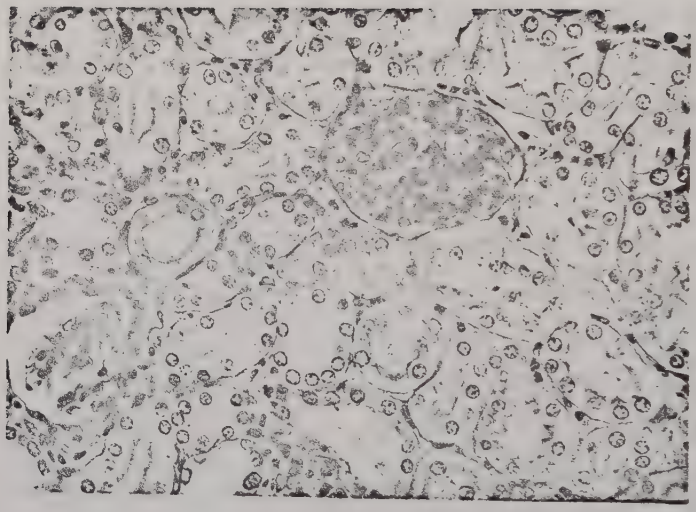

Abb. 6: Rattenniere, 12 Tage nach Harnleiterunterbindung. Teilweise Atrophie und Bürstensaumverlust der Hauptstücke. Pearse, 375-fach.

8. 24 Tage Harnstau:

Die Aussackung des Nierenbeckens hat zu einer weitgehenden Atrophie der hilusnahen Rindenareale geführt. Es ist nur noch ein angedeutet kegelförmiger Bezirk über der Papille mit Parenchymanteilen erhalten. Die Papille selbst ist deutlich verstrichen. Die distalen Sammelröhren sind eng bzw. erscheinen durch große geschwollene Epithelien mit übergroßen Kernen nahezu verschlossen. Die epitheliale Bedeckung der Papille ist intakt. Das Bindegewebe ist im Bereich der Papillenspitze verbreitert. Die innere und äußere Markzone sind jetzt ineinander übergegangen, ohne daß hier noch eine wesentliche Dilatation der Kanälchen erkennbar ist. In den atrophischen lateralen Bezirken sind die Glomerula noch deutlich erhalten, sie sind jedoch durch die Kanälchenatrophie zusammengerückt. Die Kanälchen imponieren hier meist als lichtungslose Epithelstränge von geringer Differenzierung. Es gelingt nicht mehr, die einzelnen Nephronabschnitte voneinander zu unterscheiden. Im van-Gieson-Präparat sieht man ein dichtes Netz kollagener Fasern zwischen den Tubuli. Eine zellige Durchsetzung ist dagegen nur ganz gering. Der Übergang in die erhaltenen Parenchymabschnitte ist unscharf; man sieht in einer Zwischenzone entfaltete Kanälchen,

und auch einzelne Hauptstücke lassen sich dabei noch abgrenzen. Im erhaltenen Parenchymrest sind die Mittelstücke nach wie vor deutlich erweitert und unregelmäßig ausgesackt. Ihre Basalmembran ist oft verdickt. Die Hauptstücke sind entdifferenziert und herdförmig atrophisch, wobei die Basalmembranen verbreitert sind und wellig verlaufen. Dazwischen gibt es aber wiederum erhaltene Nephronen mit erhaltenem Bürstensaumbesatz und orangegefärbtem Cytoplasma. Doch sind es jetzt nur noch einzelne Nephrone, die auf diese Weise erhalten sind. Andere Hauptstücke sind zwar noch lichtungshaltig, sie sind jedoch abgeflacht und ohne Bürstensaum. (Abb. 7)

Abb. 7: Rattenniere, 24 Tage nach Harnleiterunterbindung. Atrophie des Nierenparenchyms, besonders in den hilusnahen Regionen. Schwere Tubulusdilatation über der atrophischen Papille.
Van Gieson, 15-fach.

9. 48 Tage Harnleiterunterbindung links:

Hier hat sich ein bei den verschiedenen Tieren unterschiedliches Bild entwickelt. Dies beruht auf einem interstitiellen Entzündungsprozeß, der sich bei einem Tier entwickelt hat. Bei der reinen Harnstauungsniere ist ein breiter Parenchymmantel über der Papille nach wie vor erhalten. Die Grenze zur atrophischen Rinde lateral im Bereich des Hilus ist jetzt sehr scharf. In dem erhaltenen Parenchymanteil findet man noch überraschend reichliche erhaltene Nephrone mit intakten Bürstensäumen und hier im Epithel vielfach auch feine PAS-positive Eiweißtropfen. Die Mittelstücke sind erweitert, wobei speziell die äußere Markzone noch abgrenzbar ist. Die Papille ist stark verstrichen. Man sieht hier an einer Stelle eine hämorrhagische Durchsetzung der Papillenspitze. Der zum Teil ganz dünn ausgewalzte Anteil des hydronephrotischen Sackes lateral enthält noch dicht beisammen liegende, immer noch intakte Glomerula, während die Kanälchen atrophisch sind und in lichtungslose Stränge umgewandelt erscheinen. Das Interstitium ist hier deutlich verbreitert und faserreich, wie oben beschrieben. Bei dem Tier mit dem chronischen interstitiellen Infekt sind praktisch keine funktionstüchtigen Nephronen mehr abgrenzbar. Zwar ist auch hier über der Papille ein größerer Parenchymanteil

stehen geblieben, doch sind die Kanälchen entweder atrophisch oder stark dilatiert und mit einem entzündlichen Material gefüllt. Man kann dabei Zelldetritus, Leukocyten und Fibrin nachweisen. Das Bindegewebe ist stark verbreitert und massiv zellig infiltriert. Die Glomerula sind dagegen auch hier gut erhalten. Eine dichtzellige Infiltration findet man in den lateralen atrophischen Bezirken. Am Gefäßapparat sieht man keine auffälligen Veränderungen.

Nierenbefunde nach Lösung des Harnstaus

Das Nierengewicht:

Bei 15 Tieren wurde ein 14 Tage bestehender Harnstau wie vorstehend beschrieben durch Legung eines Dauerkatheters beseitigt. Nach vier bis fünf Tagen zeigte sich eine Gewichtsabnahme bis zu einer Gewichtsangleichung an die Gegenniere (siehe Tabelle 1). Wurde der Ureter 21 Tage unterbunden und danach 10 Tage lang ein Katheter gelegt (3 Tiere), so bewirkte die bereits irreversibel eingetretene Atrophie einen deutlichen Gewichtsverlust der gestauten gegenüber der ungestauten Gegenniere.

Tabelle 1

Tier Nr.	Dauer des Harnstaus	Dauer der Lösung	re. Nieren-gewicht (g)	li. Nieren-gewicht (g) -gestaut-
1	14 Tg.	1 Tg.	1,533	1,353
2	14 Tg.	1 Tg.	1,214	0,981
3	14 Tg.	1 Tg.	1,431	1,559
4	14 Tg.	2 Tg.	1,259	1,431
5	14 Tg.	2 Tg.	1,242	1,559
6	14 Tg.	2 Tg.	1,306	1,485
7	14 Tg.	3 Tg.	1,654	1,726
8	14 Tg.	3 Tg.	1,854	1,554
9	14 Tg.	3 Tg.	1,759	1,772
10	14 Tg.	4 Tg.	1,276	1,302
11	14 Tg.	4 Tg.	1,512	1,497
12	14 Tg.	4 Tg.	1,365	1,234
13	14 Tg.	5 Tg.	1,737	1,725
14	14 Tg.	5 Tg.	1,415	1,433
15	14 Tg.	5 Tg.	1,527	1,493
20	21 Tg.	10 Tg.	1,206	1,048
21	21 Tg.	10 Tg.	1,152	0,599
22	21 Tg.	10 Tg.	1,263	0,614

Makroskopischer Befund

Nach 21-tägigem Stau und 10-tägiger Rekanalisation ist eine fast völlige Angleichung an die ungestaute Gegenniere eingetreten. Als Vergleich müssen wir uns das Bild einer drei Wochen lang abflußbehinderten, stark vergrößerten, blassen, hellen, teilweise wassersackartigen, durch Furchen eingeschnürten Niere vor Augen halten. Größe und Farbton sind nun seitenentsprechend; allein die Nierenkapsel der vorher vergrößerten Niere erscheint nicht spiegelnd glatt, sondern wirft kleine Falten auf wie ein zu groß geratener Überzug.

Nieren mit 14-tägig ligiertem Ureter und anschließender Rekanalisation von 1 - 3 Tagen Dauer sind gekennzeichnet durch eine deutliche Vergrößerung und hellere Farbtönung; bei 4 - 5 Tage bestehender Rekanalisation ist zwar die Differenz in der Größe teilweise ganz aufgehoben, aber noch keine Farbgleichheit eingetreten.

Mikroskopische Befunde

Nach Lösung des Harnstaues:

14 Tage Harnstau - 2 Tage gelöst:
An der Papillenspitze sieht man eine leukocytäre Demarkation der Papillenspitzennekrose und darüber teilweise ein hyperplastisches, mitosenhaltiges Epithel. Die Sammelröhren sind teilweise noch stark erweitert. Auch im Bereich der Mittelstücke ist die Dilatation deutlich, ebenso im Bereich des distalen Konvolutes. Das Epithel ist stark abgeflacht. In der Rinde sieht man dazwischen intakte Nephrone mit gut erhaltenen proximalen Tubuli. Es gibt dazwischen aber auch entdifferenzierte Hauptstücke mit Verlust des Bürstensaumes und mit Vacuolisierung. An den Glomerula ist kein sicherer Befund zu erheben. Insgesamt hat die Lösung des Harnstaues in dieser Zeit noch zu keiner sicheren Veränderung des Nierenparenchyms bzw. zu einer Restitution geführt. Eine entzündliche Infiltration liegt nicht vor. Laterale Rindenbezirke können ausgeprägt atrophisch sein, wobei die Grenze zum erhaltenen Parenchymanteil verhältnismäßig scharf ist.

14 Tage Harnstau - 3 Tage gelöst:

Bei einem Tier ist der Wiederherstellungsprozeß durch einen älteren Entzündungsprozeß gestört, die massive entzündliche Infiltration besteht aus Plasmazellen und Lymphocyten, und man sieht auch eine reichliche Bindegewebsneubildung. Der Prozeß ist also älter als 3 Tage und hat schon vor der Katheterisierung bestanden. Bei den anderen Tieren dieser Gruppe ist die Papille intakt. Das Papillenepithel ist vollständig, herdförmig kann es etwas hyperplastisch und ödematös aufgelockert sein. Die distalen Sammelröhren sind teilweise erweitert, mit Epithel ausgekleidet, jedoch teilweise noch mit zelligem Detritus gefüllt. Über der Papille sind die innere Markzone und die äußere Markzone entfaltet; eine nennenswerte Dilatation ist hier nicht mehr zu sehen. Dagegen sind die Mittelstücke in der subcorticalen Zone noch deutlich erweitert, ebenso Teile des distalen Konvoluts. In den Abschnitten über der Papille ist das Rindenparenchym wesentlich besser entfaltet als in den nicht gelösten Nieren gleich langer Unterbindungszeit. Dabei treten die Hauptstücke jetzt gut hervor. Die Bürstensäume sind in großer Anzahl erhalten. An anderen proximalen Tubuli werden die Bürstensäume vermißt. Die Kerne liegen teilweise sehr dicht. Insgesamt ist also schon eine gewisse Normalisierung des Befundes eingetreten. Die Besserung kann jedoch durch einen zusätzlichen

Infekt völlig hintangehalten werden. Sie ist außerdem beschränkt auf die medialen Abschnitte über der Papille, während die lateralen Rindenanteile sich nicht wieder erholt haben.

14 Tage Harnstau - 4 Tage gelöst:
Die Papille ist hier deutlich schmal und langgestreckt, sie ist also nicht mehr so verstrichen wie vor der Lösung des Harnstaues. Die Sammelröhren sind etwas erweitert und mit regelhaftem Epithel ausgestattet. Zelldetritus ist in der Lichtung nicht nachweisbar. Die Markzonen erscheinen regelhaft und sind mit schmalen Tubuli ausgestattet. Nur in der tieferen Rindenschicht sieht man noch erweiterte Mittelstücke. Die regelhafte Zonierung ist also jetzt weitgehend wieder hergestellt. In der Rinde sind die Hauptstücke zum größeren Teil regelhaft erhalten und mit Bürstensäumen ausgestattet, dazwischen gibt es Nephronen mit atrophischen Kanälchen und entdifferenziertem Epithel. Das Interstitium ist bei den nicht infizierten Tieren völlig frei von Infiltration. Die lateralen Rindenanteile zeigen noch stärkere Schäden, wobei besonders die Erweiterung der Mittelstücke sehr deutlich ist. Auch gibt es große Areale mit atrophischen Hauptstücken, so daß die Glomerula hier dicht zusammengerückt sind. Ob sich diese Areale wieder zu erholen vermögen, kann nicht sicher beurteilt werden.

21 Tage Harnstau - 10 Tage gelöst:
Ein breiter Parenchymmantel über der Papille hat sich hier vollständig normalisiert. Die Papille erscheint etwas verstrichen, das Papillenepithel ist jedoch intakt. Die distalen Abschnitte der Sammelröhren sind regelhaft weit und von unauffälligem Epithel ausgekleidet. Die einzelnen Markzonen sind mit einem regelhaften Kanälchensystem ausgestattet, das unauffällig ist. Der darüberliegende Rindenmantel besteht aus völlig intakten Tubuli, wobei das Hauptstückepithel wieder hergestellt und mit Bürstensäumen versehen ist. Dilatierte Kanälchen kommen in diesen Bereichen nicht vor. Auch das distale Konvolut und die Schleifenteile erscheinen jetzt regelhaft. Dagegen besteht eine scharfe Grenze zu den lateralen atrophischen Rindenbezirken, die sich nicht wieder erholt haben. Hier sind die Mittelstücke deutlich erweitert und von fibrösen Faserringen umgeben, die Hauptstücke sind atrophisch und mit entdifferenziertem Epithel ausgestattet. Die Glomerula sind zusammengedrückt. Das Bindegewebe ist deutlich verbreitert und faserreich. In diesen Arealen kommen auch spärliche Rundzellinfiltrate vor. Sie haben offenbar nichts mit einem primären Infekt zu tun, da ähnliche Infiltrate im erhaltenen Parenchymmantel völlig fehlen. Man kann insgesamt sagen, daß die Bindegewebsverbreiterung und auch die zellige Durchsetzung dann einsetzen, wenn der Schaden am Parenchym irreversibel geworden ist und die Kanälchen vollständig atrophisch sind. Die

Wiederholungsfähigkeit des Nierenparenchyms nach Lösung eines Harnstaues hängt also von örtlichen Gegebenheiten ab, wobei insbesondere die lateralen Abschnitte der Hilusregion frühzeitiger und schließlich irreversibel geschädigt sind.

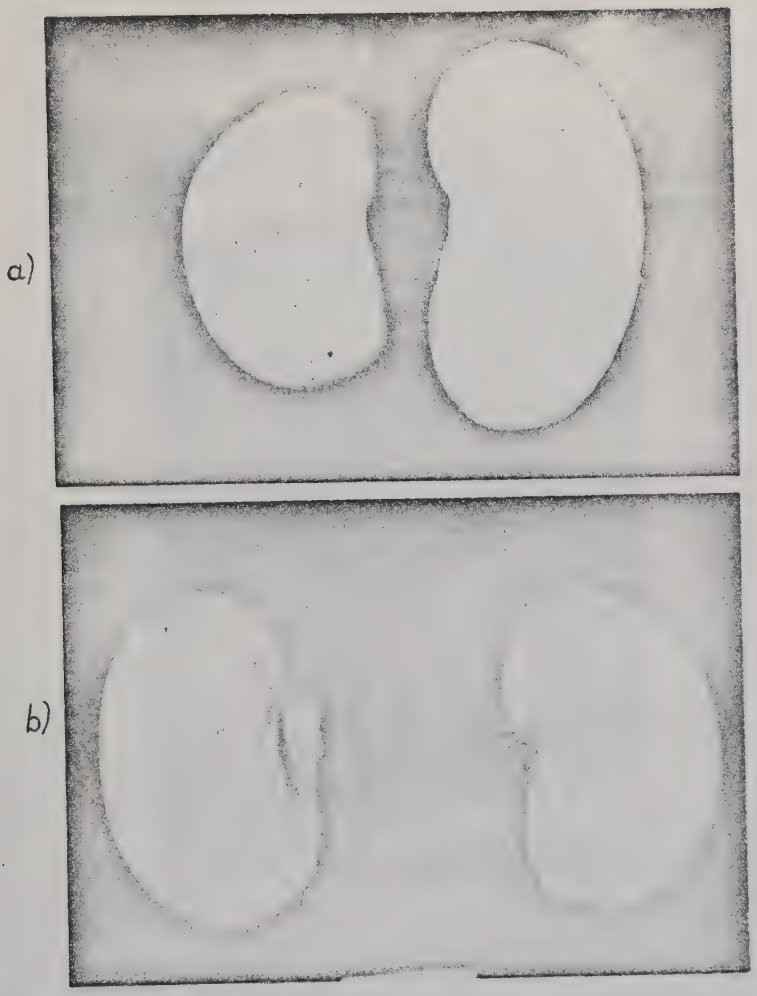

Abb. 8: Rattennieren nach Harnleiterunterbindung.

a) Harnstauungsniere links, 10 Tage Harnleiterunterbindung.

b) Harnstauungsniere links, 21 Tage nach Harnleiterunterbindung und 10 Tage nach Lösung des Harnstaues durch Katheter.

Abb. 9: Rattenniere, 21 Tage Harnleiterunterbindung und 10 Tage Wiederherstellung des Harnabflusses durch Harnleiterkatheter. Normalisierung des Parenchymbefundes über der Papille. Bleibende Atrophie der hilusnahen Rinde. H. E. 15-fach.

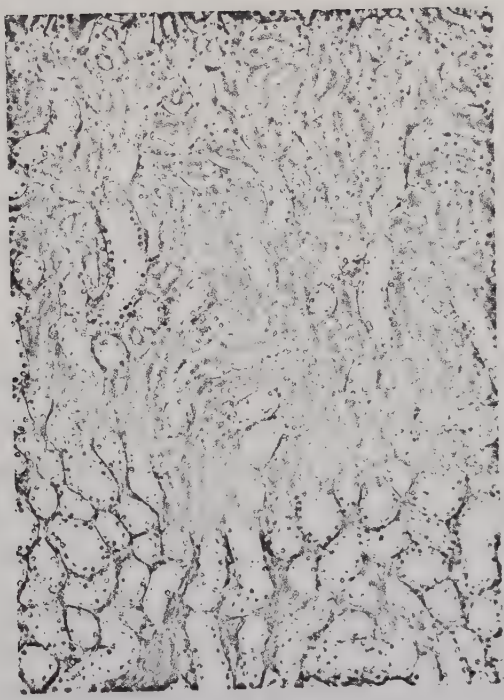

Abb. 10: Rattenniere, 21 Tage Harnleiterunterbindung und 10 Tage Wiederherstellung des Harnabflusses durch Harnleiterkatheter. Regelhafte Parenchymstruktur in der Rinde (Bürstensäume!) und der äußeren Markzone. Pearse, 150-fach.

Die Mitosehäufigkeit

Die absolute Mitosezahl wird in eine Relation Mitosen pro 100 Gesichtsfelder gesetzt. In den Tubuli contorti I und II vollziehen sich die weitaus meisten Mitosen, während die Glomerula wenig an der Proliferation teilnehmen. Der akute Harnstau führt zu einer erheblichen mitotischen Aktivität in der gestauten, weniger in der nicht gestauten Niere. (Tab. 2)

Die Mitosewelle erreicht ihren Gipfel nach 48 Stunden Harnstau und sinkt am dritten Tage deutlich ab, um am sechsten Tage noch einmal einen geringen Mitoseanstieg aufzuweisen. Am zwölften Tage des Harnstaues wird bei unserer Versuchsserie wieder das Niveau der Kontrollniere und der Ausgangswert erreicht. (Abb. 11)

Die Gegenniere zeigt nach 48 Stunden einen kleinen Gipfel, dessen Signifikanz jedoch fraglich ist. Eine eindeutige Steigerung der Mitosefrequenz gegenüber den Ausgangswerten ist im Verlauf der Versuchszeit bis zum 48. Tag nicht erkennbar.

Mitosehäufigkeit in der gestauten Niere

Stauungs-zeit	Hauptstück		Henle'sche Schleife		Schalt-stück	Sammel-rohr	Inter-stitium	Glome-rula	Nieren-becken-epithel	Gesichts-felder	Gesamt-Mitosen	prozent. Mitosen
	gew.	ger.	dünn	dick								
Kontrolltier	32	7		4	18	1	1	1		341	64	18,74
6h	41		3		20	3	6	5		478	78	16,31
12h	15	1			7	1	2			395	26	6,58
24h	20			2	8		5			459	37	8,06
2 Tg.	750	10		3	113	12	62	2	8	620	952	153,54
3 Tg.	139	2	3	11	48	26	28	1	1	641	258	40,24
6 Tg.	120	8	2	5	44	6	39		4	478	228	47,69
12 Tg.	26	8	1	2	9		26		2	359	75	20,89
24 Tg.	5	10	1	2	5	2	17	1	2	321	45	14,01
48 Tg.	4	1		1	5	1	13		13	261	38	14,55

Tab. 2 (a)

Mitosehäufigkeit in der ungestauten Niere

Stauungs-zeit	Hauptstück		Henle'sche Schleife		Schalt-stück	Sammel-rohr	Inter-stitium	Glome-rula	Nieren-becken-epithel	Gesichts-felder	Gesamt-Mitosen	prozent. Mitosen
	gew.	ger.	dünn	dick								
Kontrolltier	40	11		2	9	4				366	66	18,03
6^h	29	10			10	5	4	1		386	59	15,57
12^h	18	6	1	2	6		1	2		422	36	8,53
24^h	34	7	2		3		3			415	49	11,81
2 Tg.	101	21	2	3	29	11	2			560	169	30,18
3 Tg.	28	6	3	10	31	13	4	2		511	97	18,98
6 Tg.	8	5		3	7	5			1	469	29	6,18
12 Tg.	53	17		12	20	10	5	3		567	120	21,16
24 Tg.	14	3		3	12	2		2		528	36	6,82
48 Tg.	10	4	1	1	1				1	447	18	4,03

Abb. 2 (b)

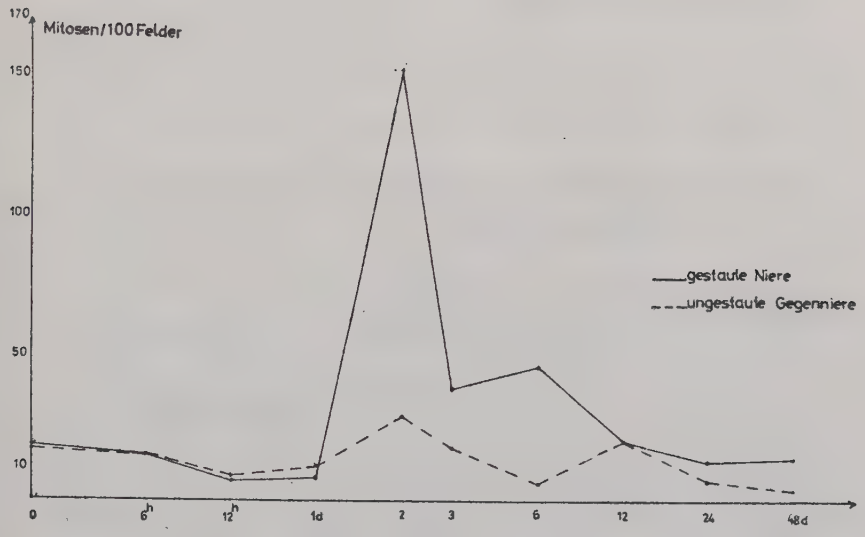

Abb. 11: Mitosehäufigkeit im Nierengewebe nach einseitiger Harnleiterunterbindung bei der Ratte.

Diskussion

I. Folgen des Harnstaues

Die eigenen Befunde an der Niere der Ratte nach Harnleiterunterbindung zwischen 6 Stunden und 48 Tagen entsprechen weitgehend den bereits vielfältig in der Literatur gemachten Angaben.

Das Nierengewicht bei Hydronephrose

Die gestaute Niere nimmt nach wenigen Stunden bereits erheblich an Gewicht zu. Allgemein soll das Gewichtsmaximum am vierzehnten Tag erreicht sein (ZOLLINGER). HENSCHEL (1957), SHEHAN und DAVES (1959) erwähnen einen Gewichtsanstieg während Wochen bis Monaten. In den ersten zwölf Stunden steigt nach Harnleiterunterbindung bei der Ratte das Gewicht im Mittel um etwa 25 % an bezogen auf das Nierengewicht der Kontrolltiere, während der Anstieg in bezug auf die Gegenniere sogar fast 40 % beträgt, da die Gegenniere auffälligerweise zunächst sogar etwas an Gewicht verliert. Bei unseren Versuchen fanden wir den größten Gewichtsanstieg am sechsten Tag mit etwa 57 % gegenüber der Gegenniere. Mit fortschreitender Atrophie verliert das gestaute Nierenparenchym an Gewicht. Der akute Gewichtsanstieg

wird durch ein interstitielles Harnödem bedingt. In der ersten Woche des Harnstaues steigt der Wassergehalt in der Niere um 69 % (MASON und EWALD 1965). Neben dem interstitiellen Harnödem ist sicherlich die rasch einsetzende vermehrte Zellproliferation am Gewichtszuwachs beteiligt.

Eigentümlicherweise verliert die Gegenniere anfänglich an Gewicht, zeigt jedoch im weiteren Verlauf einen langsamen, aber stetigen Anstieg bis zum Ende der Versuchszeit, der sogenannten kompensatorischen Hypertrophie entsprechend, die in Wirklichkeit eine kompensatorische numerische Hyperplasie ist.

Zellproliferation in der Niere nach Harnleiterunterbindung

Wie unsere Mitosezählungen, ähnlich wie die Befunde von HERLAN (1948), zeigen, kommt es in der gestauten Niere 48 Stunden nach der Operation zu einer ersten hohen Mitosewelle. Bis zum sechsten Tag bleibt insbesondere in den Tubuli contorti die Mitoserate hoch, um dann vom zwölften Tag an wieder Kontrollwerte zu erreichen. In der ungestauten Gegenniere kommt es nur zu einer geringfügigen, nicht signifikanten Erhöhung der Mitoserate in der Beobachtungszeit.

Ausführlich setzt sich neuerdings HEINE (1968) mit dem Problem der Nierenregeneration und der kompensatorischen Hyperplasie auf Grund autoradiographischer Untersuchungen auseinander. In der unvorbehandelten Niere dauern die Teilphasen S, G_2 und M ungefähr doppelt so lange als in permanent rasch proliferierenden Organen. Die DNS-Syntheserate ist dabei um den Faktor 2 vermindert: Es liegt ein "langsamer" Proliferationsmodus vor. Schädigungen des Nierenparenchyms, wie insbesondere die temporäre Ischämie, führen nach einem anfänglichen verlangsamten Proliferationsmodus zu einer erheblichen Steigerung der DNS-Syntheserate mit Verkürzung der Teilphasen der Zellneubildung. In geringem Umfang ist davon auch die nicht geschädigte Gegenniere betroffen.

Einseitige Nephrektomie (NOLTENIUS et al. 1965) führt in der Gegenniere zu einer der Mitoserate entsprechenden Steigerung der DNS-Syntheserate. Eine maximale Markierung vorwiegend der Tubulusepithelien findet sich am dritten Tag nach der Operation. Ein zweiter, aber schwächerer Gipfel findet sich am achten Tag. Von da an sinken sowohl der H_3-Index als auch der Mitose-Index kontinuierlich ab, und am zwanzigsten Tag sind die Normalwerte wieder erreicht.

Eine vergleichbare autoradiographische Studie nach

Harnleiterunterbindung ist uns nicht bekannt geworden. Der Verlauf und der Umfang der Mitosewelle nach Nephrektomie (KLINGE 1964) entspricht aber unseren Ergebnissen nach Harnleiterunterbindung. In der gestauten Niere kommt es also zu einer numerischen Hyperplasie von gleichem Umfang wie in der Einzelniere nach Nephrektomie. Bei zunehmender Atrophie des Organs geht die Mitoserate bis zum Ende unserer Versuchszeit auf die Höhe der Ausgangswerte zurück. Der anfängliche Gewichtsanstieg der gestauten Niere ist demnach nicht allein Folge des interstitiellen Ödems, sondern zu einem Teil auch auf die numerische Hyperplasie zu beziehen. Die anfängliche Zellproliferation ist aber letzten Endes frustran, wenn der Harnstau fortbesteht.

Die die Hyperplasie auslösenden Mechanismen sind uns für die Harnstauungsniere noch weitgehend unbekannt. Da eine massive Tubulusnekrose nicht vorausgeht, kommt ein einfaches Ersatzwachstum nicht in Frage. Man wird daher auf eine Störung der Zellfunktion zu achten haben.

Die morphologischen Veränderungen am Nierenparenchym bei Harnstauung sollen daher zunächst besprochen werden. Die eindruckvollsten Veränderungen finden sich bekanntlich an den Tubuli. Sie sind in den verschiedenen Abschnitten unterschiedlich dilatiert, auch sind keineswegs

alle Nephrone gleichmäßig betroffen. Die Erweiterung der proximalen Tubuli ist in erster Linie eine Folge der Epithelabflachung und beruht nicht auf einer Zunahme des Gesamtdurchmessers (STRONG 1940). Die Bürstensäume gehen verloren und die Fermentausstattung schwindet (ERÄNKÖ und NIEMI 1954, KETTLER et al. 1958). Der Flüssigkeitsgehalt der Zellen ist erhöht, es treten licht- und elektronenmikroskopisch sichtbare große Vakuolen auf (NOVI-KOFF 1959, DAVID 1963, SHINAMURA et al. 1966). Zeichen eines massiv erhöhten Zellunterganges sind nicht zu sehen; die Veränderungen deuten aber auf eine energetische Insuffizienz hin.

Mit fortschreitender Atrophie verkleinert sich der Durchmesser der proximalen Tubuli, das Epithel wird indifferent, so daß eine Zuordnung zu bestimmten Nephronabschnitten nicht mehr gelingt. Die Basalmembranen sind verdickt. Jetzt ist auch der Parenchymmantel insgesamt verdünnt, insbesondere in den parahilären Regionen, die am ehesten und stärksten der Atrophie verfallen. Atrophie und intakte Tubuli können noch nach längerem Harnstau unmittelbar nebeneinander angetroffen werden. An den Glomerula finden wir im Gegensatz zu EGGER (1938), aber in Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Autoren, keine oder nur geringfügige Läsionen.

Die Gefäßveränderungen bei hydronephrotischen Nieren werden unterschiedlich beurteilt. Während STRONG eine Verdickung und Hyalinisation der Arteriolen bereits nach zwei Wochen bestehender Ligatur und ALTSCHUL und FEDER (1935) Elasticarisse mit und ohne Wandhyperplasie gelegentlich beobachteten, wurden von ZOLLINGER (1960), ANTOINE und DE MONTERA (1960) keine Gefäßveränderungen über lange Zeit gefunden. Wir konnten ebenfalls keinen deutlichen morphologischen Strukturwandel feststellen.

HARTMANN und KÜHNE (1962) nahmen angiographische Untersuchungen an Kaninchen vor und beobachteten eine funktionelle Engstellung des arteriellen Gefäßbaumes, wobei die Hauptarterien auf 70 % bis 80 % des Kalibers eingeengt sein sollen. Der ganze Gefäßbaum wird stark reduziert.

Ähnliche Ergebnisse hat LAUBENBERGER (1969) an Hunden demonstriert. Röntgenologisch sieht er mit fortschreitender Dehnung eine Rarefizierung des Gefäßbaumes und damit eine verminderte Durchblutung des Parenchyms.

In der akuten Phase kann die Durchblutung jedoch sogar gesteigert sein (MAY 1969), dabei ist allerdings zu fragen, ob nicht eine partielle Obstruktion des venösen Abflusses durch die Dilatation des Nierenbeckens

(MAATZ und KRÜGER 1934) dafür verantwortlich gemacht werden muß.

Insgesamt sind die Blutgefäße nach länger bestehendem Harnstau schwächer gefüllt als normal. An einigen Markstellen fallen jedoch prall gefüllte Venen auf, die PONFICK (1910) als inselförmig umschriebene Hyperämien erwähnt.

Eine lange Zeit bekannter Befund stellt die Erweiterung der Lymphgefäße bei chronischem Harnstau dar (LUDWIG 1863, GIRGENSOHN 1952, KETTLER et al. 1958, HUTH 1968). Die Ursache der Dilatation der Lymphgefäße wird gegensätzlich gedeutet. Eine Abflußbehinderung nimmt GIRGENSOHN an, während KETTLER et al. eine Transportüberlastung durch erhöhtes Angebot in der Dilatation sieht. FOLDI und ROMHANY (1953) betrachten die Lymphgefäße als ein Überlaufventil der Niere. In diesem Zusammenhang ist auf den pyelovenösen Reflex hinzuweisen. Das Lymph-Venen-System bildet einen sogenannten Ersatzureter. Man kann Auflösungserscheinungen an den Venenwänden sehen (HELMKE 1954, JUNGMANN 1968), die in einem interstitiellen Harnödem liegen. Dabei kommt es zu einer Mischung des interstitiellen Harnödems mit venösem Blut und schließlich zum Abtransport dieser Flüssigkeit. Mechanisch ausgelöste Fornix-Rupturen

spielen in diesem Geschehen eine Rolle.

Eine für die Wiederherstellung der Niere nach Lösung eines Harnstaus wichtige Frage ist die nach einer Restfunktion des Nierenparenchyms beim Harnleiterverschluß. Eine einfache Funktionsprüfung ist in diesem Zustand natürlich nicht möglich, die Messung der Durchblutung gibt nur einen indirekten Hinweis. DIETERICH (1962) konnte an gefriergetrockneten Schnitten nach Harnleiterunterbindung eine tubuläre Phenolrotsekretion mikroskopisch nachweisen. Bei länger liegender Ligatur wird die Phenolrotsekretion zunehmend proximalwärts verschoben, während distal die Flüssigkeit rückresorbiert wird. Die glomeruläre Filtration bei Harnleiterunterbindung läßt sich nach Injektion von Evans-blue nachweisen (GÖMÖRI et al. 1960). Die eigenen Befunde zeigen, daß nach 4-tägigem Harnstau Ausscheidung und Rückresorption des Farbstoffes noch gut erhalten sind, während nach 12-tägiger Harnleiterunterbindung nur noch Reste davon erhalten sind. (Abb. 5)

Die Befunde zeigen, daß in der Harnstauungsniere längere Zeit in einem freilich zunehmend kleiner werdenden Teil der Nephrone ein tubulärer Flüssigkeitstransport aufrechterhalten wird. Für die Frage der Wiederherstellung der Form und der Funktion dürfte dies von Bedeutung sein.

II. Die Wiedererholung des Nierenparenchyms nach Lösung eines Harnstaus

Zur Frage einer Wiederherstellung von Form und Funktion der Niere nach Lösung eines Harnstaus sind bereits eine Reihe von experimentellen Versuchen durchgeführt worden, auch liegen gewisse klinische Erfahrungen vor (HOLDER 1956, GÖMÖRI et al. 1960, GORON 1961, ZIMSKIND et al. 1969, SHINAMURA et al. 1966).

Das Hauptproblem liegt in der Technik, wobei es darauf ankommt, einen über längere Zeit normalen Harnabfluß wieder zu ermöglichen, ohne daß es zu secundären Stenosen oder Vernarbungen kommt. Ebenso muß eine aufsteigende Infektion vermieden werden.

Wir haben deshalb einen intraperitonealen Katheder gelegt, dessen eines Ende im gestauten Nierenbecken liegt und dessen freies Ende in Höhe der Gegenniere im Bauchraum liegt, so daß die austretende Flüssigkeit peritoneal resorbiert werden kann (siehe Methodik).

Damit haben wir secundäre Stenosen und Infektionen vermieden und einen ungehinderten Abfluß erzielt. Die Katheder lagen ein bis zehn Tage. Noch nach dreiwöchigem Harnstau kommt es in zehn Tagen wieder zu einer

nahezu vollkommenen Normalisierung der histologischen Strukturen, insbesondere über der Papille, während die hilusnahen, lateralen Rindengebiete irreversibel atrophisch bleiben. Makroskopisch sieht man eine Verkleinerung der Niere, die äußerlich zu einer fast vollständigen Angleichung des Befundes an die ungestaute Niere führt. Die irreversible Atrophie der lateralen Rindenbezirke ist offenbar weitgehend die Folge der vorausgegangenen Mangeldurchblutung.

Kommt es unter der Harnstauung zur Infektion, wie wir dies in wenigen Fällen gesehen haben, so sind die Strukturen irreversibel zerstört. Hier bleibt dann auch die Normalisierung insbesondere der Tubulus-Strukturen aus.

Die Ergebnisse zeigen, daß auch noch nach Wochen eines kompletten Harnstaues eine weitgehende Wiederherstellung der Struktur und damit offenbar auch der Funktion der Niere möglich ist, sofern technisch die Harnableitung beherrscht werden kann.

Versuche, einen experimentell gesetzten Harnstau wieder zu lösen, wurden von mehreren Autoren unternommen, wozu vorwiegend Hunde und Kaninchen verwendet wurden. SCOTT (1912), KEITH und SNOWDEN (1915), KEITH und PULFORD (1917) erzielten subtotale bzw. intermittierende Verschlüsse durch Anlegen von Gummibändern an Ureteren

von Hunden. ULM und MILLER (1962) erreichten ebenfalls nur intermittierende, durch Muskelarbeit bewirkte Ureterenverschlüsse bei Hunden, durch chirurgische Verlegung der Harnleiter in die Psoasmuskulatur. Nach Wiedereröffnung des Psoaskanals und Freilegung der Ureteren konnte die Rekanalisierung erzielt werden.

An Kaninchen nahm BOETZEL (1913) nach operativer Ureterligatur eine Neuimplantation der oberhalb der Ligatur durchtrennten Ureteren in die Blase mit doppelt zirkulärer Naht vor. Diese Operation erwies sich jedoch als sehr schwierig und lang dauernd, zudem war sie durch Narbenbildung gefährdet. Deshalb stellte er wie andere Autoren eine Ureterfistel mittels Einlegung eines Glasröhrchens her, dessen freies Ende er in die Bauchwand einnähte. Bei diesem operativen Vorgehen sind jedoch häufig Infektionen zu beobachten.

Umfangreiche experimentelle Untersuchungen zur Rückbildungsfähigkeit einer Hydronephrose unternahm HOLDER (1956), der durch Einsetzen von Laminaria-Stiften und deren spätere Entfernung Hydronephrosen und ihre Restitutionsmöglichkeiten an Hunden untersuchte. Hierbei wurden jedoch meist nur unvollständige Verschlüsse beobachtet.

GÖMÖRI und TAKACSY-NAGY (1960) bedienten sich zur zeitlich begrenzten Harnstauung selbstgefertigter Klemmen, die sie an Rattenureteren anlegten; bei länger bestehendem Stau war die totale Wiedereröffnung des Ureterlumens nach Entfernung der Klemmen jedoch durch entstandene Verklebungen, Drucknekrosen und ähnliche Läsionsfolgen fraglich.

Insgesamt betrachtet hat man den Eindruck, daß die bisher unternommenen Versuche wenig befriedigende Ergebnisse erbracht haben, was die Aussagemöglichkeit über die Restitutionsfähigkeit des Nierenparenchyms nach Harnstau erheblich einschränkt. Insbesondere sind es die inkompletten, nicht kontrollierbaren Verschlüsse und die komplizierenden Infektionen, die die Versuchsergebnisse belasten. Unsere hier erstmals angegebene Methode an der Ratte hat sich als leicht reproduzierbar erwiesen; die Infektionsgefährdung ist gering. Dementsprechend hat sich auch eine gute Restitution des Nierenparenchyms nach Lösung des Harnstaues erzielen lassen.

Zusammenfassung

Bei 150 männlichen 10 bis 12 Wochen alten FW-49 Biberach-Ratten werden die Nieren 6 Stunden bis 48 Tage nach einer einseitigen Harnleiterunterbindung untersucht.

Das Nierenleergewicht steigt in der gestauten Niere bis zum zwölften Tag an, um dann abzufallen, während in der ungestauten Gegenniere das Gewicht ansteigt. Mitosezählungen zeigen in der Harnstauungsniere eine Mitosewelle, die in ihrem zeitlichen Ablauf und in ihrem Umfang der kompensatorischen Hyperplasie nach einseitiger Nephrektomie entspricht. Die Gegenniere zeigt nur eine geringe und passagere Mitosesteigerung.

Trotz fortschreitender Entdifferenzierung des Tubulusepithels bleibt in den ersten zwei Wochen eine gewisse glomeruläre Filtration und tubuläre Rückresorption erhalten, wie die Injektion von Evansblue zeigt.

Nach Lösung des Harnstaues durch Einlegen eines intraperitonealen und frei in der Bauchhöhle endenden Harnleiterkatheters kommt es auch noch nach drei Wochen kompletten Harnstaues zu einer weitgehenden Restitution

des Nierenparenchyms, insbesondere über der Papille.

Infektionen zerstören dagegen in der gestauten Niere die Strukturen irreversibel.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

Altschul, R., S. Fedor — Vascular changes in hydronephrosis. Amer. Heart. J. 46 (1953), 291

Antoine, B., H. De Montera — Anatomo - pathologie rènale expèrimentale. I. Nèphropathies chroniques ascendontes expèrimentales chez le lapin. Rev. franc. Etud. clin. biol. 5 (1960), 273

Aschoff, L. — Regeneration und Hypertrophie. Ergeb. der allg. Path. 5 (1898), 22 - 72

Benitez, L., J. A. Shaka — Cell proliferation in experimental hydronephrosis and compensatory renal hyperplasia. Amer. J. Path. 44 (1964), 941 - 972

Berblinger, W. — Über experimentelle Hydronephrose. Med. Klin. (1924), 1193

Boetzel, E. — Experimentelle Untersuchungen über die Hydronephrose. Beitr. Path. Anat. 57 (1913), 294 - 313

Cavazzana, P., A. Ambrosetti — Les modifications histo-pathologiques du bassinet dons l'hydrophrose. Urologia internat. (Basel) 4 (1957), 96 - 125

David, H. — Submikroskopische Strukturveränderungen der Niere bei akuter und subakuter Harnstauung (Hydronephrose). Acta biol. med. germ. 10 (1963), 164

Dieterich, H. J. — Histophysiologische Untersuchungen über die tubuläre Stoffausscheidung in der Rattenniere bei Ureterligatur. Z. Zellforsch. 57 (1962), 583 - 596

Egger, K. — Die Veränderungen des Nierenarteriensystems in der Hydronephrose. Z. Urol. Chir. 44 (1938), 138

Enderlin, E. — Experimentelle und histologische Untersuchungen über Hydronephrose und deren Behandlung. Verh. dtsch. Ges. Chir. 33. Kongr. (1904), 181

Eränkö, O., M. Niemi — Histochemically demonstrable phosphatases in the kidney of hydronephrotic rats. Acta path. scand. (Kopenhagen) 35 (1954), 357 - 364

Földi, M., G. Romhanyi — Die Bedeutung des Nierenlymphkreislaufs bei Hydronephrose. Orv. Hetil. (1953), 315 - 318 (ungarisch)

Girgensohn, H. — Experimenteller Beitrag zur Frage der perirenalen Hydronephrose. Zbl. allg. Path. und path. Anat. 91 (1954), 313 - 317

Girgensohn, H. — Die Bedeutung der Lymphgefäße in der Nierenpathologie. Z. Kreisl.-Forsch. 41 (1952), 111

Govon, E. — Experimental hydronephrosis I. G. Urol. (Baltimore) 85 (1961), 432 - 452

Gömöri, P., L. Takacsy-Nagy — Glomerular filtration and reversibility in experimental hydronephrosis. Urol. int. (Basel) 10 (1960), 385 - 394

Greenberg, St. R. — The highways of experimental hydronephrosis. Urol. int. (Basel) 16 (1963), 376 - 386

Hartmann, G., W. Kühne — Angiographische und morphologische Gefäßveränderungen nach einseitiger Ureterligatur im Tierexperiment. Verh. dtsch. Ges. Urol. (Sdbd. Z. Urol.) (1962), 85 - 88

Heine, W. D. — Die Zellproliferation der Niere unter normalen und pathologischen Bedingungen. Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H-Thymidin an der Ratte. Inauguraldissertation Würzburg (1968)

Helmke, K. — Die Nierenveränderungen bei Harnstauung, besonders über die Bildung von "Lymphgefäß- und Venenzylindern" bei chronischer Harnstauung. Virchows Arch. path. Anat. 302 (1938), 323

Henschel, E. — Über die plastische Dehnung des Nierenparenchyms bei der experimentellen Hydronephrose der weißen Maus. Virchows Arch. 329 (1957), 751 - 764

Herlant, M. — Experimental hydronephrosis studied by the colchicine method. Nature (London) 162 (1948), 251

Hinman, I. — Experimental hydronephrosis repair following ureterocystoneostomie in white rats with complete ureteral obstruction. J. of Urol. 3 (1919), 147

Holder, E. — Die mechanische Hydronephrose und ihre Fähigkeit zur Rückbildung im Experiment. Erg. Chir. Orthop. 40 (1956), 266

Holle, G., H. J. Schneider — Über das Verhalten der Nierengefäße bei einseitiger experimenteller Hydronephrose. Virchows Arch. path. Anat. 334 (1961), 475 - 488

Huth, F. — Beiträge zur Orthologie und Pathologie der Lymphgefäße der Nieren. Beitr. path. Anat. 136 (1968), 341 - 412

Jackson, C. M., M. Shiels — Compensatory hypertrophy of the kidney during various periods after unilateral nephrectomy in very young albino rats. Anat. Rec. 36 (1927), 221 - 237

Jaksy, J. — Über die auf hydronephrotischer Grundlage entstandene Atrophie der Niere. Z. Urol. Chir. 40 (1935), 395

Jungmann, K. — Der pyelointerstitielle Reflux. Urol. int. 23 (1968), 289 - 306

Kairis, Z. — Über die Erholungsfähigkeit der durch Steineinklemmung im Harnleiter blockierten Niere. Z. Urol. 24 (1930), 115

Kairis, Z.	Experimentelle Studien über die Folgen der Steineinklemmung im Ureter. Arch. klin. Chir. 143 (1926), 439
Keith, N. M., D. G. Pulford jr.	Experimental hydronephrosis. Arch. Int. Med. 20 (1917), 853 - 878
Keith, N. M., R. R. Snowden	Functional changes in experimental hydronephrosis. Arch. Int. Med. 15 (1915), 239 - 264
Kettler, L. H., H. Simon, H. David	Vergleichende experimentelle Untersuchungen über die Nephrohydrose. Virchows Arch. path. Anat. 331 (1958), 466
Kitani, Y.	Hydronephrotische Atrophie oder hydronephrotische Schrumpfniere. Virchows Arch. 254 (1925), 115
Klinge, O.	Vergleichende Untersuchungen zur tubulären Zellvermehrung nach Ischämie und Ektomie der Gegenniere. Beitrag path. Anat. 130 (1964), 352 - 369
Laubenberger	(im Druck) persönliche Mitteilung.
Ludwig, C.	Nieren und Harnbereitung. Wagner - Handwörterbuch der Physiol. 2 (1844), S. 628 Lehrbuch der Physiologie des Menschen, 2. Aufl. Leipzig, Heidelberg; Winter'sche Verlagshandlung 1856
Maatz, R.	Experimentelle tubuläre Schrumpfniere durch vorübergehende Gefäßabklemmung. Frankf. Z. Path. 46 (1934), 438
Maatz, R.	Über die Muskulatur von Nierenbecken und Harnleiter bei Hydronephrose. Z. Urol. 35 (1941), 185
May, P.	Persönliche Mitteilung
Mason, R. C., B. H. Ewald	Studies on compensatory renal hypertrophy. I. Effect of unilateral ureteral ligation and transection. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 120 (1965), 210 - 214

Morris, A. W., J. M. Johnson	Disturbance of the metanephronic renal anlage. Arch. Path. 72 (1961), 343
Noltenius, H., H. Achenbach, W. Oehlert, H. Schellhas	Experimentelle Nierenvergrößerung nach unilateraler Nephrektomie bei Ratten. Untersuchung mit ^{3}H-Thymidin. Beitr. path. anat. 132 (1965), 220 - 241
Novikoff, A. B.	The proximal tubule cell in experimental hydronephrosis. G. Biophys. Biochem. Cytol. 6 (1959), 136 - 138
Ponfick, E.	Über Hydronephrose. Beitr. path. Anat. 49 (1910), 127
Rokitansky, K.	Vergrößerung bei angeborenem oder erworbenem Fehlen einer Niere. Lehrb. path. Anat. 317 (1842)
Sheehan, H. L., J. C. Davis	Experimental hydronephrosis. Arch. Path. 68 (1959), 185
Shimamura, T., J. M. Kissane, Györkey	Experimental hydronephrosis. Nephron dissection and electron microscopy of the kidney following obstruction of the ureter and in recovery from obstruction. Lab. Invest. 15 (1966), 629 - 640
Stöcker, E., W. D. Heine	Über die Proliferation von Nieren- und Leberepithel unter normalen und pathologischen Bedingungen. Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H-Thymidin. Beitrag path. Anat. 131 (1965 a), 410 - 434
Strong, K. C.	Plastic studies in abnormal renal architecture. The parenchymal alteration in experimental hydronephrosis. Arch. Path. 29 (1940), 77
Ulm, A. H., F. Miller	An operation to produce experimental reversible hydronephrosis in dogs. J. Urol. 82 (1962), 337 - 341

Zimskind, P. D., T. R. Fetter, P. L. Lewis — Recovery of prolonged experimental uretral occlusion - a radiology study. J. Urol. (Baltimore) 88 (1962), 731

Zollinger, H. U. — Papillennekrosen der Nieren bei Diabetes mellitus. Dtsch. med. Wschr. 85 (1960), 775
Handbuch der Urologie. Entzündungen; Springer (1964) Berlin, Heidelberg, Göttingen

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. G. Dhom danke ich für die Überlassung des Themas, für seine wertvollen Hinweise, die hilfreiche Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit und für die Übernahme des Referates.

L e b e n s l a u f

Am 14. Oktober 1939 wurde ich als fünftes Kind des Facharztes Dr. med. Herbert Tietze und seiner Frau Christiane, geb. Iwand, in Breslau geboren. Nach der Vertreibung ging ich in Duggendorf/Oberpfalz und in Regensburg zur Volksschule. Anschließend besuchte ich das Alte Gymnasium in Regensburg, wo ich im Juli 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Während der vorklinischen Semester war ich in Würzburg und Erlangen immatrikuliert. Im Sommersemester 1964 bestand ich in Erlangen das Physikum. Die klinischen Semester belegte ich in Erlangen, Kiel, Würzburg und Homburg/Saar. Im August 1968 beendete ich in Homburg/Saar das Studium mit Ablegung des Staatsexamens. Als Medizinalassistent war ich am Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar tätig, an der Internen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Haunstetten und an der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Schwabmünchen.

Seit meiner Approbation im Februar 1970 bin ich an der II. Medizinischen Klinik des West-Krankenhauses in Augsburg beschäftigt.